

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Stjepan Baturina

**Prevalencija *Helicobacter pylori*
infekcije u pretilih osoba**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Stjepan Baturina

**Prevalencija *Helicobacter pylori*
infekcije u pretilih osoba**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI (eng. body mass index): indeks tjelesne težine

H. pylori: Helicobacter pylori

POMC: pro-opiomelanokortin

CNS (engl. Central nerve system): središnji živčani sustav

CCK: kolecistokinin

PP: pankreatični polipeptid

GLP-1 (eng. glucagon-like peptid-1): glukagonu sličan peptid 1

mRNA (eng. messenger ribonucleic acid): glasnička ribonukleinska kiselina

RT PCR (eng. Reverse transcription polymerase chain reaction)

WHO (eng. World health organisation): Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

SADRŽAJ	III
SAŽETAK	IV
SUMMARY	V
1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	2
3. ETIOPATOGENEZA	3
5.1 Nasljedna predispozicija	3
5.2 Čimbenici okoliša i poremećaji ponašanja	3
5.3 Uloga hormona probavnog sustava	4
5.3.1. Grelin	5
5.3.2. Kolecistokinin	6
5.3.3. Peptid YY	7
5.3.4. Pankrasni polipeptid	7
5.3.5. Oksintomodulin	8
5.4. Infekcija bakterijom <i>H.pylori</i> i debljina	8
5.4.1. Koncentracije grelina u plazmi i <i>H.pylori</i> infekcija	9
5.4.2. Koncentracija grelina u plazmi i tjelesna težina	10
4. SMJERNICE DALJNJIH ISTRAŽIVANJA	15
5. ZAHVALE	16
6. LITERATURA	17
7. ŽIVOTOPIS	22

1. SAŽETAK

Prevalencija *Helicobacter pylori* infekcije u pretilih osoba

Autor: Stjepan Baturina

Želudac je dio probavnog sustava koji izlučuje grelin i brojne druge hormone zadužene za regulaciju unosa energije. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) uzrokuje razvoj gastritisa, želučanih ulkusa i drugih želučanih bolesti. Pojedina istraživanja pokazuju kako eradikacija *H. pylori* infekcije uzrokuje promjene u tjelesnoj težini. Kako se grelin sintetizira i izlučuje u želucu, smatra se da učinak *H. pylori* infekcije na tjelesnu težinu proizlazi iz razlika u plazmatskoj koncentraciji grelina.

Zbog toga je važno razjasniti koje bolesti utječu na promjene plazmatske koncentracije grelina. Koncentracije grelina u plazmi niže su u pacijenata s *H. pylori* infekcijom u odnosu na pacijente koji su *H. pylori* negativni. Ipak, omjer koncentracija plazmatskog aciliranog grelina i totalnog plazmatskog grelina je veći u inficiranih pacijenata. Nakon izlječenja *H. pylori* infekcije koncentracija želučanog preprogrelin mRNA povećava se otprilike 4 puta, dok koncentracija plazmatskog grelina nije povezana s proizvodnjom želučanog grelina. Promjene u plazmatskom grelinu su obrnuto povezane s promjenama u tjelesnoj težini i plazmatskim koncentracijama grelina prije početka *H. pylori* eradikacije. Pojedina istraživanja su ukazala na povezanost između debljine i *H. pylori* infekcije, te su pokazala kako eradikacija infekcije uzrokuje porast tjelesne težine.

Ključne riječi: *H. pylori*, grelin, pretilost

2. SUMMARY

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in obese patients

Author: Stjepan Baturina

Stomach is a part of digestive system that secretes ghrelin and many other hormones that are in charge of energy intake regulation. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) causes development of gastritis, gastric ulcer and other gastric diseases. Some researches show that eradication of *H.pylori* causes changes in body weight. Because ghrelin is synthesised and secreted in stomach, it is assumed that influence of *H.pylori* infection on body weight comes from differences in plasma ghrelin concentration. Thus, it is important to clarify which diseases influence plasma ghrelin concentrations. Plasma ghrelin concentrations are lower in patients with *H.pylori* infection compared to *H.pylori* negative patients. Still, the ratio of plasma acylated ghrelin to total plasma ghrelin levels is higher in patients with infection. After *H.pylori* eradication gastric preproghrelin mRNA expression is about 4 times increased while plasma ghrelin concentration is not associated with gastric ghrelin production. Changes in plasma ghrelin are inversely correlated with body weight changes and plasma ghrelin concentration before *H.pylori* eradication. Some researches show correlation between obesity and *H.pylori* infection and indicate that eradication causes body weight gain.

Key words: *H. pylori*, ghrelin, obesity

3. UVOD

Pretilost je bolest koja se manifestira nakupljanjem masnog tkiva zbog pretjeranog unosa energije u odnosu na njezinu potrošnju, a definira se s indeksom tjelesne mase (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$. Predstavlja rizični čimbenik za razvoj hipertenzije, akutnog koronarnog sindroma, dijabetesa tipa 2, te za razvoj brojnih karcinoma. Pretilost i hipertenzija su predisponirajući faktor za razvoj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (Montani i sur., 2002.). Budući da su kardiovaskularne bolesti prvi uzrok smrtnosti u razvijenom svijetu, pretilost predstavlja veliki javnozdravstveni problem.

Osjećaj gladi i sitosti su regulirani gastrointestinalnim hormonima: glukagonu sličan peptid 1, pankreasni polipeptid, polipeptid YY, oksintomodulin, kolekistokinin i grelin. Ovi hormoni ne utječu samo na funkcioniranje probavnog trakta nego i na inzulinsku sekreciju te djeluju na dijelove mozga koji su uključeni u regulaciju unosa hrane (Adamska i sur., 2014). Veza između *H.pylori* infekcije i grelina je posljednjih godina privukla mnogo pažnje, jer *H.pylori* kolonizacija želučane sluznice može smanjiti lučenje grelina s posljedičnim smanjenjem osjećaja gladi (Cummings, 2004.).

H.pylori je jedan od najučestalijih uzročnika infekcije kod ljudi, te se smatra da je njime zahvaćeno više od polovice svjetske populacije (Malfertheiner i sur., 2012). Infekcija uzrokuje nastanak akutnog i kroničnog gastritisa, ulkusa kao i karcinoma te MALT limfoma.

4. EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), prevalencija pretilosti u svijetu se udvostručila u razdoblju od 1980. do 2008. godine. Pretjerana tjelesna težina (BMI 25 - 30) zahvaća 30 -70%, a pretilost 10 – 30% odraslih osoba (>20 godina) u državama Europske unije. Poseban problem predstavlja pretilost u djece zbog snažne povezanosti s razvojem kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, ortopedskih bolesti i mentalnih bolesti u kasnijoj životnoj dobi. Preko 60% djece koji su pretili prije puberteta bit će pretili i u odrasloj dobi.

Prevalencija pretilosti u odraslih osoba u RH iznosi 24.2%, a veća je među muškarcima (24.4%), nego među ženama (23.9%). Pretjerana tjelesna težina predstavlja još veći problem jer zahvaća 57.7% osoba.

5. ETIOPATOGENEZA PRETILOSTI

Etiopatogenaza pretilosti još uvijek nije dovoljno razjašnjena. Rastuća prevalencija u Europi i svijetu se pripisuje promjenama životnih navika posljednjih 30 godina. Unatoč tome postoje velike razlike u tjelesnoj težini i BMI unutar populacija koje dijele iste životne navike. Također, neke etničke grupe su sklonije debljanju, što ukazuje na genetičku predispoziciju (Farooqi, 2014).

5.1. Nasljedna predispozicija

U vrlo malom broju slučajeva (1 – 5%), teška pretilost nastaje zbog genetskih poremećaja u leptinsko–melanokortinskom putu, koji je uključen u regulaciju tjelesne težine. Prvi genski poremećaj koji je utvrđen bio je kongenitalni nedostatak leptina. Homozigotne mutacije u genima koji kodiraju leptin rezultiraju teškom debljinom još u mlađoj dobi (Montague i sur., 1997). Leptin je hormon kojeg izlučuju adipociti u količini koja je proporcionalna količini masnog tkiva (Maffel i sur., 1995). Uzrokuje ekspresiju proopiomelanokortina (POMC) u neuronima arkuatne jezgre hipotalamusa. POMC se obrađuje uz pomoć prohormonske konvertaze te nastaju melanokortinski peptidi, koji aktiviraju melanokortinske receptore i tako reguliraju različite funkcije u CNS, nadbubrežnoj žlijezdi i koži (Coll i sur., 2004.).

Temeljni klinički simptomi u ovih pacijenata su hiperfagija i smanjena sitost, te glad neposredno nakon jela (Farooqi i sur., 2007.) Pacijenti s mutacijama u genima koji kodiraju leptinske receptore također imaju slične simptome, uključujući hiperfagiju i rano nastalu pretilost (Clementi sur., 1997.).

5.2. Čimbenici okoliša i poremećaji ponašanja

Epidemija pretilosti je nenamjerna posljedica sve jače ekonomije i boljeg životnog standarda koji su doveli do široko rasprostranjene neravnoteže između potrošnje i unosa energije. Rad i vrijeme imaju vrlo visoku cijenu te se potiču

tehnologije koje štede vrijeme i ne zahtijevaju veliki fizički napor. Od 1960-ih godina zbog tih razloga stalno se smanjuje fizički oblik rada, a povećava se sjedilački oblik rada (npr. rad za računalom, gledanje televizije). Također se povećala učestalost korištenja automobila kao sredstva za odlazak na posao, kao i učestalost korištenja automobila u odnosu na korištenje javnog prijevoza i šetnju. (Brownson i sur., 2005).

Iznenadujuće veliko smanjenje u potrošnji energije (>100 kcal/d) povezuje se s prelaskom na sjedilački način rada (Lanningham- Foster i sur, 2003). Korištenje hrane pripremljene izvan kuće naglo se povećalo i smatra se da takva hrana iznosi više od polovice potrošene hrane, a tendencija u proizvodnji navedene hrane jest takva da se proizvode sve veće porcije (Young i Nestle, 2003). Okolišni čimbenici koji utječu na jedenje ne uključuju samo prisutnost velikih porcija hrane, nego i neredovitu prehranu, te malu količinu informacija o energetske vrijednosti hrane na pakiranjima (Wansink, 2004). Utjecaji poput života u posebno teškim fizikalnim i socijalnim uvjetima predstavljaju povećani rizik za razvoj pretilosti i dijabetesa, kao i komplikacija tih bolesti, a posebno u članova ekonomski ugroženih demografskih grupa (Blackwell, 2009). Pojedinci koji žive u nisko razvijenim zemljama i koji su izloženi mnogim socijalnim i okolišnim čimbenicima, izloženi su također i brojnim drugim utjecajima koji uključuju cirkadijalni stres (rad u smjenama), nemogućnost pristupa prostorima za fizičku aktivnost poput sportskih terena, dvorana i sličnih sadržaja. Zbog svih navedenih razloga vidljivo je da suvremeni način života uvelike pomaže razvoju pretilosti, te tako okolišni čimbenici igraju veliku ulogu u njezinoj etiopatogenezi.

5.3. Uloga hormona probavnog sustava

Paraventrikularna i arkuatna jezgra hipotalamusa, koje primaju signale iz gastrointestinalnog trakta, kao i iz stanica masnog tkiva imaju najvažniju ulogu u ravnoteži energetske unosa (Adamska i sur., 2014). Osjećaji gladi i sitosti su regulirani putem osovine između probavnog sustava i mozga, a glavnu ulogu

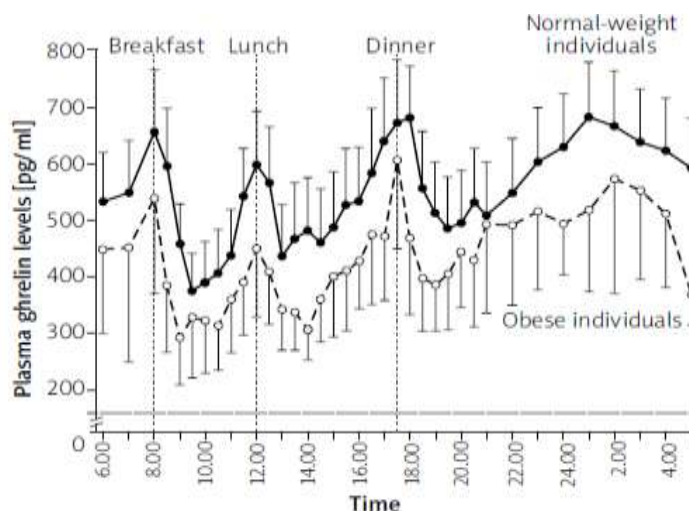
igraju brojni hormoni. Tablica 1. prikazuje glavne hormone probavnog sustava i njihove glavne mehanizme djelovanja.

Tablica 1. Glavni mehanizmi akcije probavnih hormona (Suzuki i sur., 2010)

Gastrointestinal hormones – "satiety signals" regulating the beginning, end and intervals between meals	
GLP-1	Incretin effect, satiety regulation, delayed gastric emptying
GLP-2	Affects gastrointestinal motility and trophic effect in the intestinal tract
Ghrelin	Hunger stimulation
PYY	Satiety regulation, delayed gastric emptying
PP	Affects gastric motility, satiety regulation
OXM	Satiety regulation, affects HCl secretion, incretin properties
CCK	Affects gastrointestinal motility, exocrine pancreatic enzyme secretion, secretory function of the gallbladder
GIP	Incretin effect
Amylin	Affects glucose homeostasis, gastric motility
"Adiposity signal" hormones – role in regulating the formation of energy reserves	
Insulin	Affects glucose homeostasis, glycogen synthesis
Leptin	Regulates energy metabolism

5.3.1. Ghrelin

Ghrelin je hormon kojeg izlučuju X/A endokrine stanice želučanog fundusa i jedini je hormon čije djelovanje potiče apetit, te se stoga naziva i hormonom gladi. (Kojima i sur., 1999). Smatra se da potiče uzimanje hrane, jer se njegova razina povećava nakon noći i raste otprilike dva puta neposredno prije jela. Sat vremena nakon jela koncentracije ghrelina poprima najniže vrijednosti, što prikazuje *slika 1*. (Wren i sur., 2000; Cummings i sur., 2002). Bazične koncentracije ghrelina ovise o energetske višku odnosno manjku u pojedinca. Tako se u pretilih osoba nalaze niže bazične koncentracije nego li u ljudi s normalnim BMI, što također prikazuje *slika 1*. (Stock i sur., 2005; Korek i sur., 2013).



Slika 1. Srednja vrijednost grelina u plazmi u normalno teških i pretilih osoba (Cummings i sur.,2002)

Poznato je da se grelin pojavljuje u dvije različite forme: kao acilirani grelin i dezacilirani grelin (Hosoda i sur., 2000). Acilirani grelin predstavlja aktivnu formu zbog svoje sposobnosti prelaska krvne moždane barijere, gdje se veže za receptore koji stimuliraju lučenje hormona rasta (Muccioli i sur., 2002).

5.3.2. Kolecistokinin

Kolecistokinin (CCK) je prvi probavni hormon za kojeg je ustanovljeno kako djeluje na supresiju gladi (Gibbs i surad., 1973). Proizvode ga L-stanice duodenuma i tankog crijeva (Buffa i sur., 1976) u odgovoru na unos hrane. Posljedično potiče lučenje hormona pankreasa, lučenje žučnog sadržaja (Liddle i sur., 1985) i inhibira pražnjenje želuca (Moran i McHugh, 1982).

Poznata je nekolicina biokemijskih formi CCK, poput CCK-8, CCK-22, CCK-33, CCK-58 koji se razlikuju u broju aminokiselina. CCK-33 forma je glavna forma prisutna u plazmi i probavnom sustavu (Rehfeld i sur., 2001). Također su poznata dva tipa receptora za kolecistokinin: CCKA i CCKB. (Wank i sur., 1992; Melville i sur., 1992). CCKA receptori izraženi su u pankreasu, aferentnim i eferentnim neuronima vagusa, jezgri tractusa solitariusa, arei postremi i

dorzomedijalnim jezgrama hipotalamusa, koje imaju važnu ulogu u regulaciji unosa hrane (Moran i sur., 1986).

5.3.3. Peptid YY

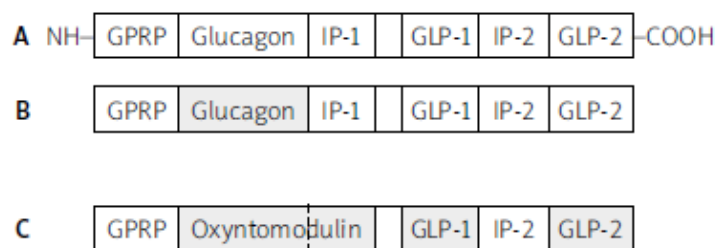
Peptid YY je protein građen od 36 aminokiselina kojeg proizvode L-stanice gastrointestinalnog sustava, većinom smještene u rektumu i kolonu. Njegovo ime potječe od dvije molekule tirozina (Y) koje su smještene na krajevima peptida. U perifernoj krvi uglavnom se nalazi fragment PYY3-36 koji predstavlja aktivnu formu proteina (Adrian i sur., 1985; Eberlein i sur., 1989). PYY je označen kao signal koji uzrokuje prekid uzimanja obroka. Njegova razina je niska nakon noći, raste dva sata nakon početka uzimanja obroka, te postepeno opada kroz šest sati od dosezanja najviše vrijednosti (Batterham i sur., 2002).

5.3.4. Pankreasni polipeptid

Pankreasni polipeptid (PP) je peptid kojeg izlučuju PP stanice smještene u Langerhansovim otočićima i manjim djelom u kolonu i rektumu, a djeluje preko Y4 i Y5 receptora (Asakawa i sur., 2003; Parker i sur. 1999). PP ne prelazi krvno moždanu barijeru, ali aktivira Y receptore u arei postremi, gdje je njihova koncentracija velika, a nedostaje krvno moždana barijera (Whitcomb i sur., 1990). Studije na životinjama su pokazale kako PP utječe različito na regulaciju unosa hrane, ovisno o načinu primjene PP. Tako periferna primjena PP smanjuje uzimanje hrane za 11% (Jesudason i sur., 2007), dok direktna stimulacija receptora u CNS-u, intraventrikularnom primjenom PP povećava uzimanje hrane u eksperimentalnih životinja (Clark i sur., 1984)

5.3.5. Oksintomodulin

Naziv oksintomodulin (OXM) dolazi od funkcije samog hormona koji djeluje na želučane žlijezde (eng. oxyntic glands), koje produciraju želučanu kiselinu. Izlučuju ga L-stanice u želucu, ovisno o kalorijskoj vrijednosti unesene hrane, zajedno s glukagonu sličnom peptidu 1 (GLP-1). OXM djeluje na GLP-1 receptore u hipotalamičkom nucleusu arcuatusu (Bataille i sur., 1981.) *Slika 2.* prikazuje posttranslacijske promjene u proglukagonu te prikazuje kako iz proglukagona, između ostalog, nastaju OXM i GLP-1. Istraživanja su pokazala kako u zdravih pojedinaca OXM reducira apetit i količinu pojedene hrane. Dokazano je i kako je redukcija apetita posljedica inhibicije lučenja grelina (Cohen i sur., 2003).



Slika 2. Posttranslacijske promjene u proglukagonu (Kieffer i sur., 1999)

5.4. Infekcija bakterijom *H.pylori* i debljina

H.pylori je gram negativna bakterija koja kolonizira želudac i povezuje se s nastankom brojnih želučanih bolesti. Smatra se da infekcija s *H.pylori* uzrokuje nastanak atrofičnog gastritisa te u slučajevima postojanja želučane metaplazije može potaknuti proces displastičnih promjena i nastanak želučanog karcinoma. Grelina je probavni hormon koji se većinom proizvodi u želucu (Kojima i sur., 1999), iako se manje količine hormona proizvode u tankom crijevu (Date i sur., 2000), hipofizi, bubregu i placenti. Također se smatra kako *H.pylori* infekcija može utjecati na plazmatsku razinu grelina i posljedično na regulaciju pretilosti.

5.4.1. Koncentracije grelina u plazmi i *H.pylori* infekcija

Usporednom analizom koncentracije grelina u krvi i želučanoj kiselini u osoba s anoreksijom i pretilošću te njenim utjecajem na dugoročnu energetske homeostazu, dokazano je da je koncentracija cirkulirajućeg grelina povećana u osoba s anoreksijom nervozom, a smanjena u pretilosti, dok je normalizirana u slučajevima povećanja ili smanjenja tjelesne težine (Shiia i sur., 2002). Koncentracija grelina je negativno povezana s postotkom tjelesnih masti, BMI, tjelesnom težinom, te koncentracijama inzulina i leptina. U *H. pylori* pozitivnih osoba povezanost BMI i cirkulirajućeg grelina bila je slaba (Shiotani i sur., 2005), a to sugerira kako *H. pylori* infekcija može utjecati na plazmatsku koncentraciju grelina vrlo snažno.

Plazmatske koncentracije grelina značajno su niže u *H. pylori* pozitivnih osoba u odnosu na *H. pylori* negativne osobe, njihova je koncentracija neovisna o spolu i BMI, te varira i u *H.pylori* pozitivnih osoba s istim BMI (Shiotani i sur., 2005). U kontekstu utjecaja *H.pylori* infekcije na koncentraciju grelina vrlo je važna želučana sluznica i promjene u koncentraciji gastrične grelinske mRNA, kao i utjecaj infekcije na broj stanica koje proizvode grelin. Koristeći RT-PCR, dokazano je kako su koncentracije gastrične grelinske mRNA mnogo niže u *H. pylori* pozitivnih osoba u odnosu na *H. pylori* negativne osobe. Smatra se kako zbog manje proizvodnje grelina u želučanoj sluznici posljedično dolazi do smanjenja plazmatskih koncentracija grelina u ljudi zaraženih bakterijom *H. pylori*. Također, broj stanica koje proizvode grelin u želučanoj sluznici bio je puno manji u osoba inficiranih bakterijom, nego li u zdravih pojedinaca. Kako *H. pylori* uzrokuje atrofični gastritis, razvojem višeg stupnja želučane atrofije dolazi do većeg smanjenja u koncentraciji plazmatskog grelina (Osawa i sur., 2005; Tatsuguchi i sur, 2004).

Budući se grelin pojavljuje u dvije različite forme, kao acilirani i dezacilirani grelin vrlo je važno razjasniti ulogu svakog od njih. Acilirani grelin je uključen u regulaciju lučenja hormona rasta, unosa energije, pokretljivosti gastrointestinalnog sustava, te anksioznosti (Kojima i sur., 1999). Suprotno

aciliranom, dezacilirani grelin uzrokuje smanjeni unos hrane i odgađa pražnjenje želuca (Asakawa i sur., 2005).

Koncentracije grelina su smanjene u bolesnika sa želučanom atrofijom, ali su koncentracije plazmatskog aciliranog grelina u plazmi povećane kod bolesnika s kroničnim atrofičnim gastritisom (Campana i sur., 2007).

5.4.2. Koncentracije grelina u plazmi i tjelesna težina

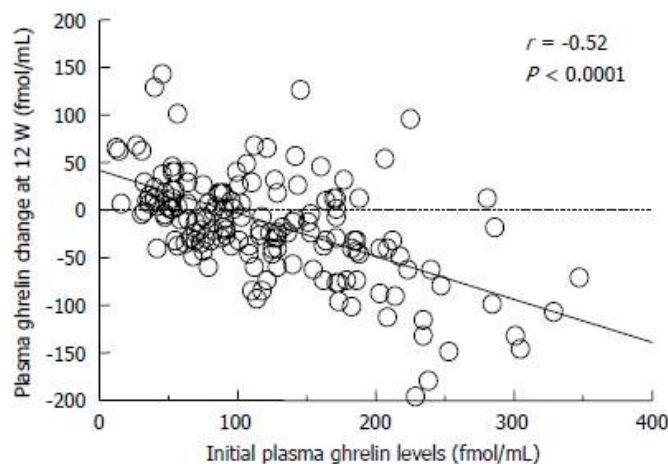
Eradikacija *H. pylori* predstavlja standardnu terapiju u slučajevima peptičkog ulkusa i gastritisa (Marshall i sur., 1988). U posljednje vrijeme mnogo pažnje se posvećuje vezi između pretilosti i *H. pylori* infekcije. Tako je dokazano kako je broj *H. pylori* seropozitivnih mnogo manji u pretilih osoba. Puno se pažnje posvećuje nutricijskom statusu i dinamici u promjenama plazmatskog i gastričnog grelina kod osoba u kojih je eradikiran *H. pylori*, zbog toga što grelin predstavlja peptid koji sudjeluje u regulaciji tjelesne težine.

(Wu i sur., 2005). Budući da grelin u najvećoj mjeri proizvodi i izlučuje želučana sluznica, pretpostavlja se da obrnuti efekt *H. pylori* infekcije na tjelesnu težinu proizlazi iz razlika u koncentracijama grelina u plazmi u osoba s ili bez *H. pylori* infekcije (Blaser i Atherton, 2004).

Prema izvješću Nwokoloa i suradnika, koncentracije grelina u plazmi su povećane 6 tjedana nakon eradikacije *H. pylori* kod 10 pacijenata u Ujedinjenom kraljevstvu. Kako je povećanje koncentracije bilo oko 75%, predloženo je kako koncentracija grelina koja prati eradikaciju *H. pylori* može igrati ulogu u razvoju pretilosti, jer uzrokuje povećanje apetita te je povezano s rastućom prevalencijom pretilosti u zemljama zapadne Europe (Nwokolo i sur., 2003). Slične rezultate opisala je i skupina istraživača iz Poljske (Czesnikiewicz-Guzic i sur., 2007). Nakon ovih izvješća smatralo se kako eradikacija *H. pylori* vodi u povećanje koncentracije grelina, zbog povećane proizvodnje grelina u želučanoj sluznici. Ipak treba napomenuti kako se, s druge strane, koncentracije grelina u plazmi smanjuju u pretilih osoba koje imaju pozitivni energetske balans. Iz toga proizlazi da koncentracija grelina nije jednostavno regulirana samo

produkcijom grelina u želucu, nego je čak i u zdravih pojedinaca njegova koncentracija usko povezana s tjelesnom težinom (Shiia i sur., 2002).

Zanimljiva je i studija provedena na 134 bolesnika kod kojih je istraživao učinak eradikacije bakterije *H. Pylori* na koncentraciju grelina (Osawa i sur., 2006). Zanimljivo je kako se u ovom istraživanju srednja koncentracija grelina u plazmi smanjila sa 120 fmol/mL prije eradikacije, na 103 fmol/mL nakon eradikacije. Utvrđeno je kako je kod 50 pacijenata došlo do povećane koncentracije grelina, dok se kod njih 84 koncentracija grelina smanjila. Odnos inicijalne koncentracije grelina i njegove koncentracije 12 tjedana nakon eradikacije prikazan je na slici 3. Zanimljivo je kako su više inicijalne koncentracije kod pojedinih pacijenata bile smanjene nakon eradikacije, dok kod pacijenata s niskim inicijalnim razinama nisu zamijećene veće promjene u koncentracijama.

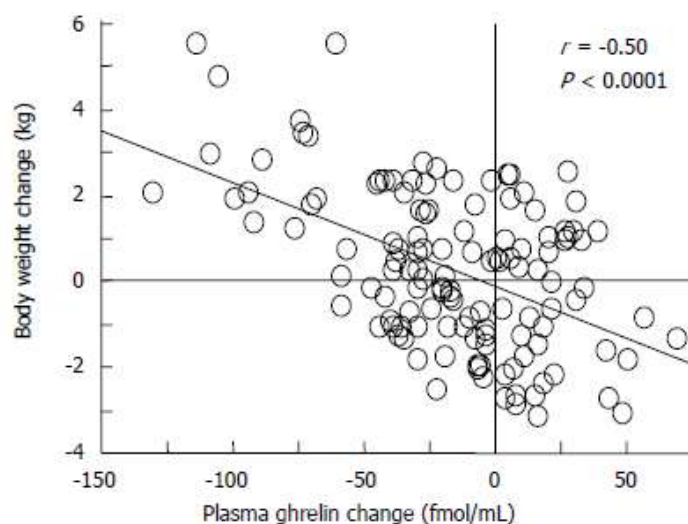


Slika 3. Odnos između inicijalnih plazmatskih koncentracija grelina i koncentracija grelina u plazmi 12 tjedna nakon eradikacije (J Gastroenterol 2006;41:954)

Nakon liječenja *H. pylori* infekcije povećava se broj grelin imunoreaktivnih stanica u želučanoj sluznici, bez obzira na oporavak glandularne atrofije (Tatsuguchi i sur., 2004). Glandularna atrofija se postupno oporavlja dugo vremena nakon eradikacije *H. pylori*. Atrofija sluznice može se umanjiti ili čak i nestati, pogotovo u području antruma, što su pokazala jednogodišnja praćenja

nakon eradikacije bakterije (Arkkila i sur., 2006). S obzirom na povećan broj stanica koje proizvode grelin i na oporavak želučane atrofije, dokazano je kako se povećava koncentracija gastrične preprogrelin mRNA. Uspoređujući ekspresiju preprogrelin mRNA, prije i 12 tjedana nakon tretmana, dokazano je kako je ekspresija preprogrelin mRNA povećana četiri puta nakon eradikacije *H. pylori*. (Osawa i sur., 2006). Produkcija želučanog grelina je poboljšana nakon liječenja infekcije čak i u pacijenata u kojih je smanjena koncentracija plazmatskog grelina.

Dobitak na težini je dobro znan efekt eradikacije *H. pylori*, a promjena tjelesne težine utječe na promjenu koncentracije grelina u plazmi. Slika 4. jasno pokazuje kako promjene u koncentraciji grelina obrnuto koreliraju s promjenom tjelesne težine nakon izlječenja *H. pylori*. (Osawa i sur., 2006).

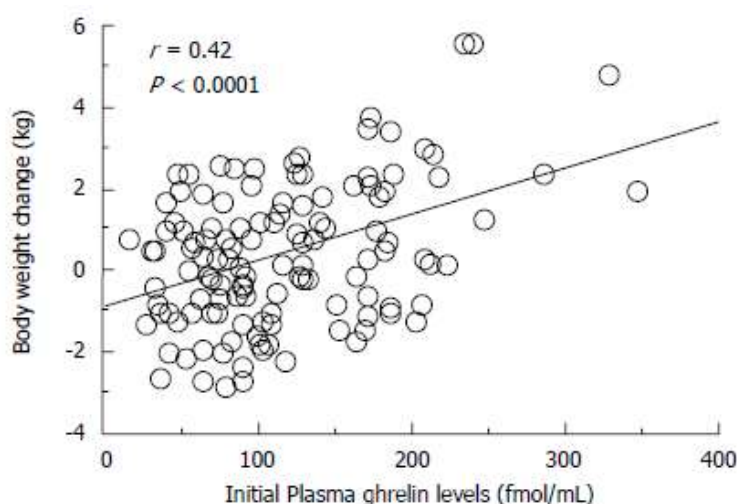


Slika 4. Povezanost između promjene u plazmatskom grelinu i promjene tjelesne težine 12 tjedana nakon *H. pylori* eradikacije (J Gastroenterol 2006;41:954)

Koncentracija grelina u plazmi je smanjena kod 23 od 28 pacijenata (82%) s više od 2 kg dobivene tjelesne težine i kod svih 7 pacijenata s više od 3 kg dobivene težine. Ovi podaci upućuju na to da je koncentracija grelina pod puno većim utjecajem tjelesne težine nego li pod utjecajem povećanja gastrične preprogrelin mRNA i povećanja broja stanica koje proizvode grelin. U

suprotnosti, pacijenti s manje od 2 kg dobivene težine ili s gubitkom težine imali su manje promjene u koncentracijama grelina. Rezultati europskih studija su pokazali da povećanje koncentracije grelina u plazmi, nakon izlječenja *H. pylori* infekcije, može biti povezano s manjom promjenom tjelesne težine kod pacijenata.

Inicijalne koncentracije grelina prije liječenja infekcije su u ovome istraživanju bile mnogo veće u onih pacijenata čija se koncentracija grelina smanjila nakon liječenja *H. pylori* infekcije. Ti pacijenti su također imali značajnije povećanje tjelesne težine nego li oni s povećanim koncentracijama nakon tretmana infekcije. Slika 5. pokazuje pozitivnu korelaciju između inicijalne koncentracije grelina u plazmi i promjena u tjelesnoj težini.



Slika 5. Povezanost između inicijalnih koncentracija grelina u plazmi i promjena u tjelesnoj težini 12 tjedana nakon *H. pylori* eradikacije (J Gastroenterol 2006;41:954)

12 od 14 pacijenata (86%) s koncentracijama inicijalnog grelina višim od 200 fmol/ml imali su povećanje u tjelesnoj težini, što upućuje na to da inicijalna koncentracija grelina može biti prediktivni faktor za dobitak na tjelesnoj težini nakon izlječenja *H. pylori* infekcije. Ova korelacija dokazuje kako dobitak na tjelesnoj težini nakon izlječenja infekcije ne proizlazi iz povećanja koncentracije

grelina u plazmi i proizvodnje gastričnog grelina koji počinje nakon obnove želučane sluznice.

6. SMJERNICE DALJNJIH ISTRAŽIVANJA

Utjecaj *H. pylori* infekcije i njezine eradikacije na promjenu tjelesne težine i mogući razvoj pretilosti vrlo je otvoreno pitanje i rezultati su oprečni te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnila povezanost između povećanja tjelesne težine i koncentracije grelina u plazmi nakon uspješne infekcije *H. Pylori*.

7. ZAHVALE

Veliku zahvalnost u prvom redu dugujem svom mentoru prof.dr.sc Nevenu Ljubičiću, na ukazanom povjerenju, uputama i smjernicama koje su mi bile od velike pomoći u pisanju ovog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala, te na kraju najveću zaslugu za ono što sam postigao pripisujem svojim roditeljima bez kojih moje školovanje ne bi bilo moguće.

8. LITERATURA

1. Adamska E, Ostrowska L, Gorska M, Kretowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol* 2014; 9 (2): 69–76
2. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070-7.
3. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124: 1325-36.
4. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, Meguid MM, Kasuga M. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut*. 2005;54:18–24.
5. Bataille D, Gerspach C, Tatemoto K, et al. Bioactive enteroglucagon (oxyntomodulin): present knowledge on its chemical structure and its biological activities. *Peptides* 1981; 2 (Suppl. 2): 41-4.
6. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
7. Blackwell AG. Active Living Research and the movement for healthy communities. *Am J Prev Med*.2009;36(2 Suppl):S50–S52.
8. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*.2004;113:321–333.
9. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health*. 2005;26:421–443.
10. Buffa R, Solcia E, Go VL. Immunohistochemical identification of the cholecystokinin cell in the intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1976; 70: 528-32.
11. Campana D, Nori F, Pagotto U, De lasio R, Morselli-Labate AM, Pasquali R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Plasma acylated ghrelin levels are higher in patients with chronic atrophic gastritis. *Clin Endocrinol (Oxf)*2007;67:761–766.
12. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, et al. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-9.

13. Cle´ment K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gournelen M, Dina C, Chambaz J & Lacorte JM. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction [see comments]. *Nature* 1998 392 398–401.
14. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696–701.
15. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GS & O’Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2557–2562.
16. Cummings DE. Helicobacter pylori and ghrelin: Interrelated players in body-weight regulation? *Am J Med.* 2004;117:436–439.
17. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–30.
18. Czesnikiewicz-Guzik M, Loster B, Bielanski W, Guzik TJ, Konturek PC, Zapala J, Konturek SJ. Implications of oral Helicobacter pylori for the outcome of its gastric eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:145–151.
19. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000;141:4255–4261.
20. Eberlein GA, Eysselein VE, Schaeffer M, et al. A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY(3-36) and PYY(1-36). *Peptides* 1989; 10: 797-803.
21. Farooqi S. Obese: from genes to behaviour. *European Journal of Endocrinology* (2014) 171, R191–R195
22. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O’Rahilly S & Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007 317 1355.
23. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-95.
24. Jesudason DR, Monteiro MP, McGowan BM, et al. Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man. *Br J Nutr* 2007; 97: 426-9.

25. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876-913.
26. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
27. Korek E, Krauss H, Gibas-Dorna M, et al. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 383-9.
28. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, et al. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-52.
29. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995 1 1155–1161.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664.
31. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988;2:1437–1442.
32. Melville LD, Smith GP, Gibbs J. Devazepide antagonizes the inhibitory effect of cholecystokinin on intake in sham-feeding rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 975-7.
33. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997 387 903–908. (doi:10.1038/43185)
34. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes* 2002;26 (Suppl. 2):S28–S38.
35. Moran TH, McHugh PR. Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying. *Am J Physiol* 1982; 242: 491-7.

36. Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, et al. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Res* 1986; 362: 175-9.
37. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-54.
38. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2003;52:637–640.
39. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol*. 2006;41:954–961.
40. Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14(41): 6327-6333
41. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, Shiiya T, Satoh K, Ishino Y, Sugano K. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:10–16
42. Parker RM, Herzog H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1431-48.
43. Rehfeld JF, Sun G, Christensen T, et al. The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin-33. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 251-8.
44. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:240–244
45. Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter*. 2005;10:373–378
46. Stock S, Lechner P, Wong AC, et al. Ghrelin, peptide YY, glucose dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2161-8.
47. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010; 57: 359-72.

48. Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2121–2127.
49. Wank SA, Pisegna JR, de Weerth A. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8691-5.
50. Wansink B. Environmental factors that increase the food intake and consumption volume of unknowing consumers. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:455–479.
51. Whitcomb DC, Taylor IL, Vigna SR. Characterization of saturable binding sites for circulating pancreatic polypeptide in rat brain. *Am J Physiol* 1990; 259: G687-91.
52. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
53. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005;165:1552–1555.
54. Young LR, Nestle M. Expanding portion sizes in the US marketplace: implications for nutrition counseling. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(2):231–234.

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime:	Stjepan Baturina
Datum i mjesto rođenja:	16. ožujka 1991., Vinkovci
Prebivalište:	Županja
Boravište:	Zagreb
E-mail:	stjepan.baturina@gmail.com
Bračno stanje:	neoženjen

Obrazovanje

2009. - ...	Medicinski fakultet, Zagreb
2005. - 2009.	Prirodoslovno-matematička gimnazija, Županja
1997. – 2005.	Osnovna škola Ivana Kozarca, Županja

Vještine

Rad na računalu: aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa
Strani jezici: engleski, aktivno u govoru i pismu

Hobi i interesi

Tenis, plivanje